

Limfomul malign difuz cu celulă mare B. Studiu clinic a 98 de cazuri

Large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Study of prognostic factors in relation to histological type

Dr. HAMED AL SALAMAT^{1,2}, Dr. CAMELIA DOBREA^{3,4}

¹Alsamed Medical Center, București

²Spitalul Clinic Colțea, Clinica de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

³Institutul Clinic Fundeni, Clinica de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

⁴Institutul Național „Victor Babeș”, București

REZUMAT

Limfomul difuz cu celulă mare B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma = DLBCL), cel mai frecvent tip de limfom non-Hodgkin (LNH), se caracterizează printr-o mare heterogenitate sub aspect clinico-evolutiv, histologic și molecular. Prezentăm rezultatele unui studiu ce a inclus 98 de pacienți diagnosticați și tratați pentru DLBCL. Două treimi dintre pacienți provin din mediul urban (61,2%), cu o predominanță a sexului masculin (M = 63,4%; F = 36,6%), cu un raport M/F = 2/1. Vârsta mediană a fost 61,5 ani, jumătate dintre subiecți având vârste cuprinse între 48,75 și 71 de ani. 15,3% dintre pacienții din lotul de studiu au asociat la diagnostic infecții virale, majoritatea de tip hepatitic (VHC – 46,7%; VHB – 33,3%). Determinările extraganglionare au fost evidențiate la o treime dintre pacienți, cele mai frecvente fiind cele medulare, la nivelul cercului Waldayer, gastrice, pleuro-pulmonare, la nivelul țesuturilor moi, osoase, cerebrale etc. Factorii care au influențat nefavorabil supraviețuirea au fost: stadiul clinic avansat la diagnostic (mediana supraviețuirii atinsă după 54 de luni față de 82 de luni în cazurile diagnosticate în stadii incipiente, prezența simptomelor B (s-a corelat cu recăderea bolii P = 0,058), prezența determinărilor extraganglionare (mediana a supraviețuirii de 25 de luni comparativ cu 33 de luni în absența lor), valori mari ale LDH-ului seric (P = 0,010), indicele de proliferare Ki67 > 70% (corelat cu valori mari ale LDH, P = 0,05) și fenotip de tip non-centru germinativ al proliferării tumorale (mediana supraviețuirii a fost atinsă după 48 de luni, comparativ cu 86 de luni în cazurile de DLBCL cu fenotip de centru germinativ). Asocierea anticorpilor monoclonali la PCT a îmbunătățit semnificativ (P = 0,01) obținerea RC pe lotul studiat. DLBCL rămâne un grup de LNH caracterizat printr-o mare diversitate, aspect care determină necesitatea identificării de noi factori cu impact prognostic și de noi ținte terapeutice.

Key words: DLBCL, prognostic

ABSTRACT

Diffuse large B cell lymphoma (Diffuse Large B-Cell Lymphoma = DLBCL), the most common type of non-Hodgkin lymphoma (NHL) is characterized by a great heterogeneity in terms clinico-evolutionary and molecular histology. We present results of a study of 98 patients diagnosed and treated for DLBCL. Two thirds of patients from urban areas (61.2%), with a predominance of males (M = 63.4%, F = 36.6%), with a ratio M / F = 2/1. Median age

Adresă de corespondență:

Dr. Hamed Al Salamat, Alsamed Medical Center, Șos. Colentina nr. 22, București
e-mail: drhsalamat@yahoo.com

was 61.5 years, half of the subjects with ages between 48.75 and 71. 15.3% of patients in the study group at diagnosis associated viral infections, most type hepatitis (HCV – 46.7%, HBV – 33.3%). Extranodal determinations were highlighted in a third of patients, the most common being the bone marrow, the circle Waldayer, stomach, pleuro-pulmonary, soft tissue, bone, brain, etc.. Factors that adversely influenced survival were advanced clinical stage at diagnosis (median survival reached after 54 months compared to 82 months in cases diagnosed in the early stages, this symptom B (correlated with disease relapse $P = 0.058$), presence of extranodal determinations (median survival of 25 months compared with 33 months in their absence), high levels of serum LDH ($P = 0.010$), Ki67 proliferation index $> 70\%$ (correlated with elevated LDH, $P = 0.05$) and phenotype of non-germinal center proliferation of tumor (median survival was reached after 48 months compared with 86 months in cases of DLBCL with germinal center phenotype). Association of monoclonal antibodies to PCT significantly improved ($P = 0.01$) obtaining RC study group. NHL DLBCL remains a group characterized by a great diversity aspect that determines the need to identify new prognostic factors and impact of new therapeutic targets.

Key words: DLBCL, prognosis

INTRODUCERE

Limfomul difuz cu celulă mare B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma = DLBCL) este cel mai frecvent tip de limfom non-Hodgkin (LNH), reprezentând 35-40% din toate cazurile. DLBCL este o boală heterogenă în ceea ce privește caracteristicile histologice și clinice, sugerând existența unor subclase distincte biologic în cadrul acestei entități (1). Conform clasificării OMS, există mai multe variante de DLBCL (2,3), fiecare dintre acestea cu caracteristici histopatologice, clinico-evolutive mai mult sau mai puțin distincte.

CD20 este exprimat în majoritatea cazurilor de DLBCL, acestea având indicație pentru tratamentul cu antiCD20/Rituximab asociat chimioterapiei convenționale. DLBCL CD20 negativ (plasmablastic, primitiv efuzional, asociat cu inflamația cronică etc.) reprezintă aproximativ 1% dintre DLBCL (2,3).

Analiza profilului expresiei genice prin cDNA microarray în DLBCL a identificat două subgrupuri moleculare distincte: cu profil genic de celulă B centru germinativ-like (GCB) și non-centru germinativ-like (non-GCB sau activat). Din cauza costurilor ridicate ale GEP, diverse grupuri de studii au încercat identificarea de markeri imunohistochimici ca și substitut pentru GEP, cele mai uzitate fiind algoritmul Hans (4), cu o concordanță de aproximativ 80%, și algoritmul Choi (5).

Clinic, pacienții cu DLBCL prezintă un spectru larg de aspecte. Pacienții prezintă frecvent adenopatii, dar implicarea extranodală (tract gastro-intestinal, piele, SNC, oase, testicul) poate fi întâlnită la aproximativ 40% dintre cazuri (6). Jumătate dintre pacienți sunt diagnosticați în stadiu avansat de boală (III/IV), prezentând și simptome B.

Majoritatea pacienților cu DLBCL primesc tratament cu anticorp monoclonal antiCD20/

Rituximab adăugat la cura CHOP, la 70-80% dintre pacienți obținându-se remisiunea completă (RC). Unii dintre acești pacienți dezvoltă mai târziu boală recurentă, de multe ori cu evoluție letală. 10-20% prezintă boală refractară la chimioterapie, cu un prognostic foarte sumbru (7).

În DLBCL transplantul este indicat în cazurile cu risc înalt, în bolile refractare la terapia R-CHOP și în caz de recădere (8).

Articolul prezintă rezultatele unui studiu clinico-patologic desfășurat pe un lot de pacienți diagnosticați cu DLBCL și tratați în Clinica de Hematologie a Spitalului Clinic „Colțea”.

MATERIAL ȘI METODĂ

Este un studiu cu o componentă retrospectivă și una prospectivă, desfășurat pe o perioadă de 5 ani, incluzând 98 de pacienți diagnosticați și tratați pentru DLBCL.

Studiul clinic s-a desfășurat pe baza examinării clinice a pacienților și a datelor din foile de observație clinică. Pentru fiecare pacient a fost completată o fișă de urmărire clinică care a cuprins date referitoare la: date personale (sex, vârstă, mediu urban/rural, antecedente personale semnificative (expunere la radiații, toxice, substanțe potențial cancerigene, boli autoimune, virusuri hepatitice etc.), antecedente heredocolaterale semnificative (neoplazii limfoide și nonlimfoide); debutul bolii; examenul clinic (localizarea și caracteristicile adenopatiilor, prezența/absența simptomelor B, stadiul clinic Ann Arbor); date biologice (ne-am axat în principal pe valorile hemoleucogramei, nivelul LDH seric, VSH, fibrinogen, beta-2 microglobulina); prezența determinărilor extraganglionare.

Datele obținute au fost analizate din punct de vedere statistic utilizând programul SPSS versiunea 18.0.

REZULTATE

Structura lotului

Lotul studiat a fost alcătuit din 98 de pacienți cu DLBCL. Aproape două treimi dintre pacienți provin din mediul urban (61,2%), cu o predominanță a sexului masculin (M = 63,4%; F = 36,6%), cu un raport M/F = 2/1. Media și mediana supraviețuirii au fost relativ aceleași pentru cele două sexe, cu o medie a supraviețuirii ușor mai mare la sexul masculin (29,82 luni, comparativ cu 25,33 luni la sexul feminin).

Vârsta mediană a fost de 61,5 ani, jumătate dintre subiecți având vârste cuprinse între 48,75 și 71 de ani. Analiza exploratorie a vârstei pacienților în momentul diagnosticului și trasarea histogramei repartiției pe grupe de vârstă (Fig. 1) au arătat o distribuție cu asimetrie negativă, ce indică un procent mai mare de 50% dintre subiecți cu vârsta peste vârsta medie (58,86 ani). Pentru studierea corelațiilor între supraviețuire și vârstă, pacienții au fost împărțiți în două grupe: cu vârsta < 45 ani (80 de pacienți) și vârsta > 45 ani (18 pacienți); media supraviețuirii a fost mai mare (37,50 luni) pentru grupul de pacienți < 45 ani, decât pentru grupul de pacienți > 45 ani (26,87 luni), fără ca diferența să fie semnificativă statistic (Fig. 2).

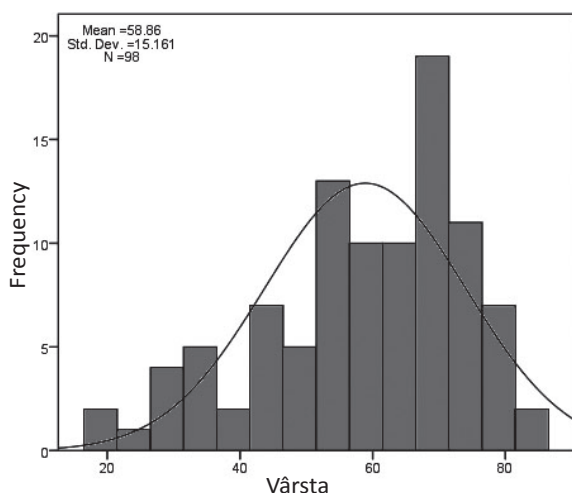


FIGURA 1. Histograma repartiției pe grupe de vârstă: distribuție asimetrică negativă

Parametrii clinici

Infecții virale asociate. Studiul s-a axat pe prezența infecțiilor cu posibil rol în limfomageneză și care pot influența atitudinea terapeutică (dozele și ritmul de administrare) și implică evoluția bolii, cum ar fi infecțiile hepatitice (VHB și VHC), virusul HIV. 15,3% dintre pacienții din lotul de studiu au asociat la diagnostic infecții virale,

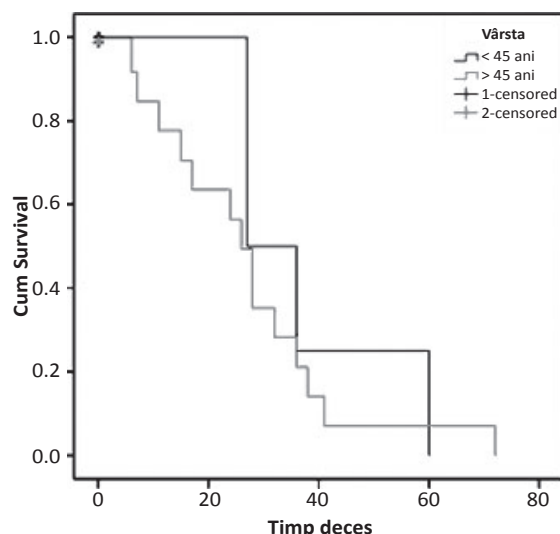


FIGURA 2. Corelarea vârstei cu supraviețuirea: supraviețuire mai bună în grupul < 45 ani

majoritatea de tip hepatitic (VHC – 46,7%; VHB – 33,3%) (Fig. 3)

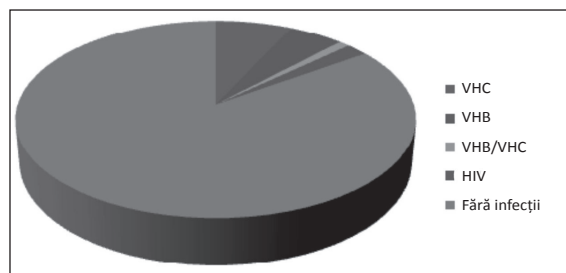


FIGURA 3. Infecțiile virale asociate: predominanța virusurilor hepatitice

Prezența simptomelor B. Jumătate dintre pacienți au prezentat minim un simptom B la diagnostic, majoritatea asociind febră și transpirații. Prezența simptomelor B (transpirații profuze) s-a corelat ($p = 0,058$) cu recăderea bolii și, la limita semnificației ($p = 0,60$), cu boala rezistentă (BR) (Fig. 4). A fost aplicat un filtru pentru separarea celor care au prezentat simultan toate simptomele B (transpirații, febră, scădere ponderală). Prezența tuturor simptomelor B nu a fost corelată cu RC, respectiv cu BR.

Determinările extraganglionare au fost evidențiate la o treime dintre pacienți, fie la diagnostic, fie pe parcursul evoluției bolii. Cele mai frecvente determinări extraganglionare (Fig. 5) au fost cele medulare (14 cazuri), la nivelul cercului Waldayer (10 cazuri, dintre care 7 la nivelul amigdalelor palatine), gastrice (7 cazuri), pleuropulmonare (6 cazuri), la nivelul țesuturilor moi (5 cazuri), osoase (5 cazuri, cu localizare vertebrală, femurală și maxilară), cerebrale (5 cazuri) etc. Au fost constatate și determinări extraganglionare mai rar citate în DLBCL, cum ar fi cazul a două paciente cu determinare ovariană sau

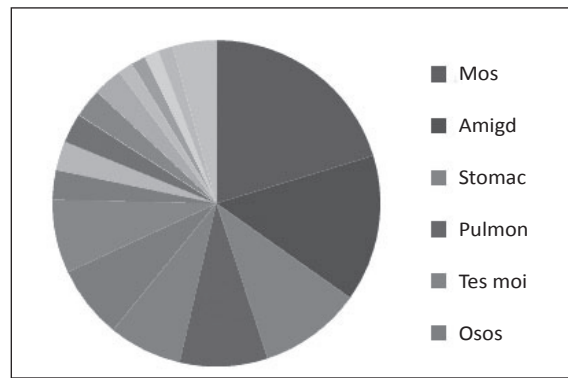
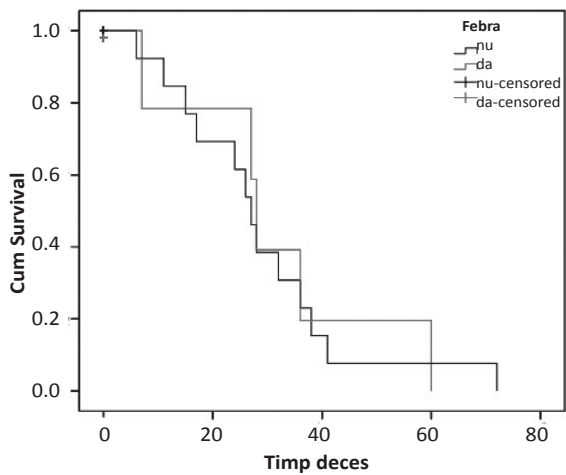


FIGURA 5. Determinările extraganglionare: cele mai frecvente au fost determinările medulare

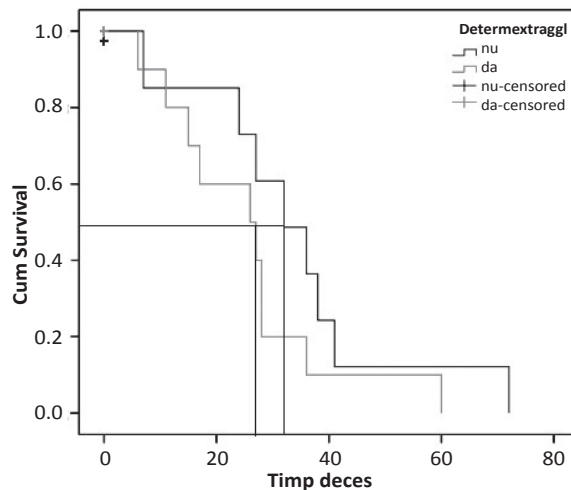
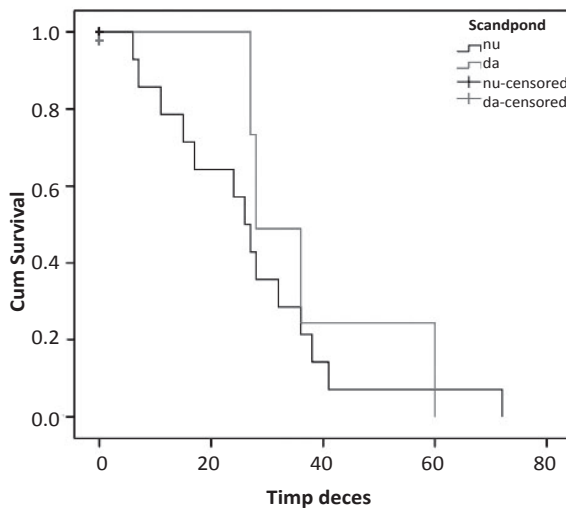


FIGURA 6. Corelarea negativă a determinărilor extraganglionare cu supraviețuirea

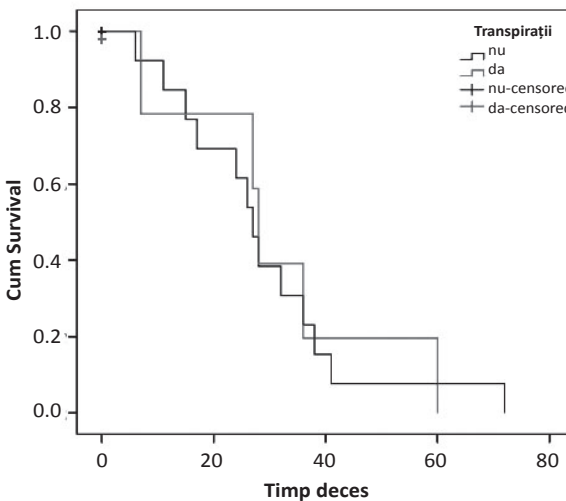


FIGURA 4. Corelarea simptomelor B cu supraviețuirea: prezența transpirațiilor a influențat negativ supraviețuirea

cazul unui pacient cu DLBCL cu localizare renală. 8 pacienți au prezentat determinări extraganglionare multiple. Prezența determinărilor extraganglionare a reprezentat, pentru lotul studiat, un factor de prognostic nefavorabil, cu o mediană a supraviețuirii de 25,40 luni (comparativ cu 33,68 luni în absența lor) și o medie de 26,00 luni (comparativ cu 32,00 luni). (Fig. 6).

Stadiul clinic Ann Arbor. Trei sferturi dintre pacienți din lotul studiat au fost diagnosticați în stadiu clinic avansat de boală (III/IV), majoritatea asociind simptome B (Fig. 7). Mediana supraviețuirii a fost atinsă în cazurile diagnosticate în stadii avansate mai devreme (54 de luni) decât în cazurile diagnosticate în stadii incipiente (82 luni) (Fig. 8).

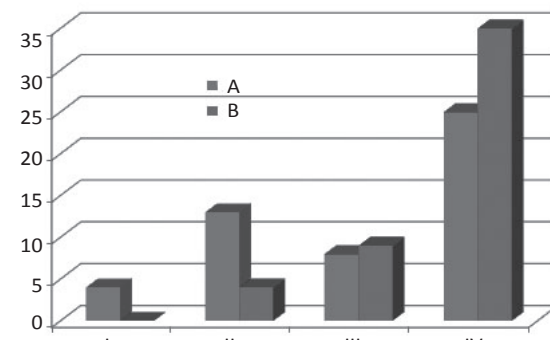


FIGURA 7. Stadiul clinic: pacienții în stadii avansate au asociat frecvent simptome B

Parametrii de laborator

Hemoglobina a variat între 5,2 și 15, 7g/dl; nivelul mediu a fost de 12,057 g/dl, apropiat de

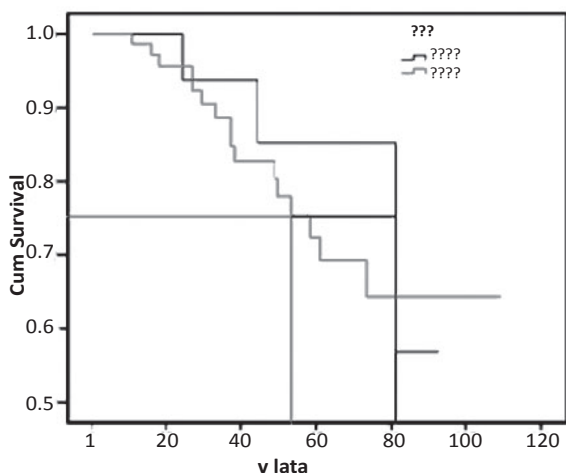


FIGURA 8. Corelarea stadiului clinic cu supraviețuirea: mediana supraviețuirii mai scăzută în stadiile avansate

mediana de 12,200 g/dl. Anemia a fost asociată cu trombocitopenie și/sau leucopenie (pancitopenie) la pacienții cu determinare medulară. Prezența anemiei severe a reprezentat un factor de prognostic nefavorabil, cu o mediană și o medie a supraviețuirii de 24,00 luni. (Fig. 9a și b).

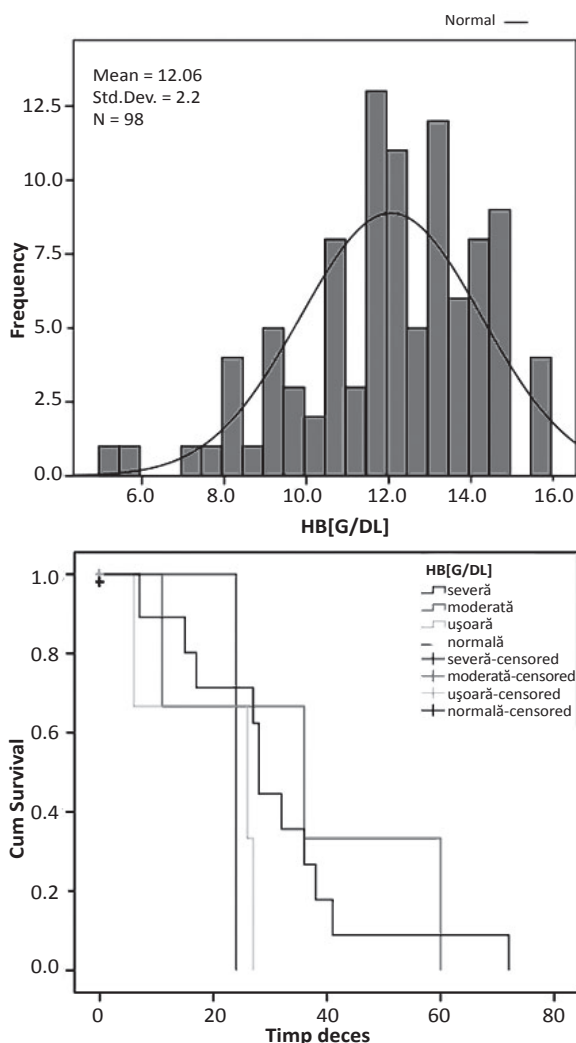


FIGURA 9. Hemoglobina: majoritatea pacienților au avut valori > 10 g/dl (a); gradul de anemie nu a influențat semnificativ supraviețuirea (b)

Trombocitele au prezentat variații între 25.000/mm³ (trombocitopenia fiind asociată cu alte citopenii, la pacienți cu determinare medulară limfomatoasă) și 776.000/mm³ (trombocitoza secundară DLBCL). Atât media valorilor trombocitelor (265.367/mm³), cât și mediana (251.000/mm³) au fost în limita valorilor normale. Trombocitoza secundară (prezentă în numai 9 cazuri) s-a asociat cu cea mai redusă medie de supraviețuire (de 21,66 luni), ceea ce sugerează intervenția și a altor factori de prognostic advers (Fig. 10a și b).

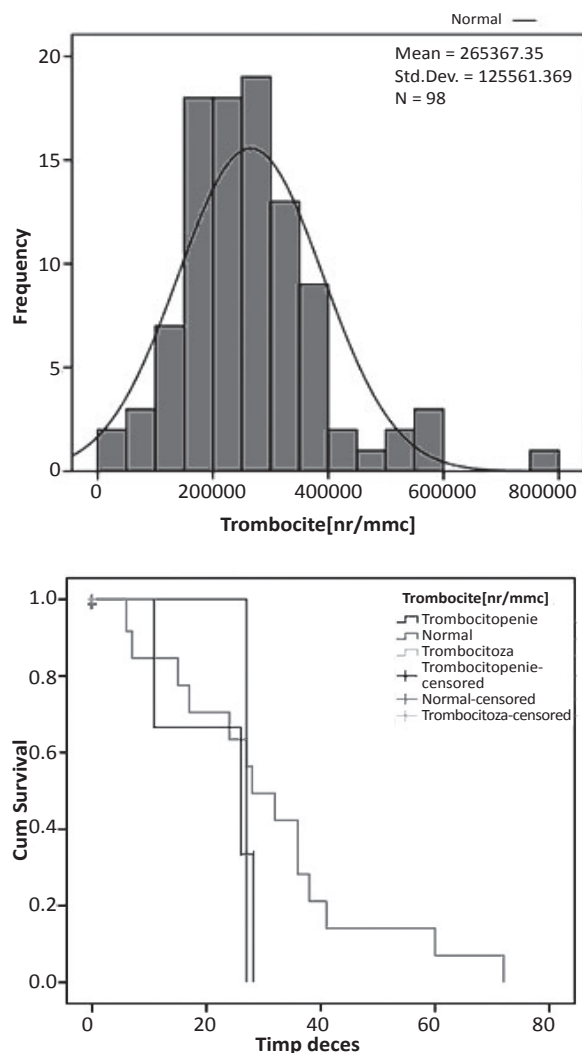


FIGURA 10. Trombocitele: majoritatea pacienților au prezentat valori în limite normale (a); trombocitoza s-a asociat cu cea mai redusă medie de supraviețuire (b)

Lactic dehidrogenaza serică (LDH) a prezentat o valoare medie ridicată (880,7 UI/l), depășind cu mult mediana de 591 UI/l, atingând, la unul dintre pacienți, un maxim de 5.582 UI/l. LDH mare a reprezentat un factor de prognostic nefavorabil, semnificativ statistic ($p = 0,010$) (Fig. 11a și b)

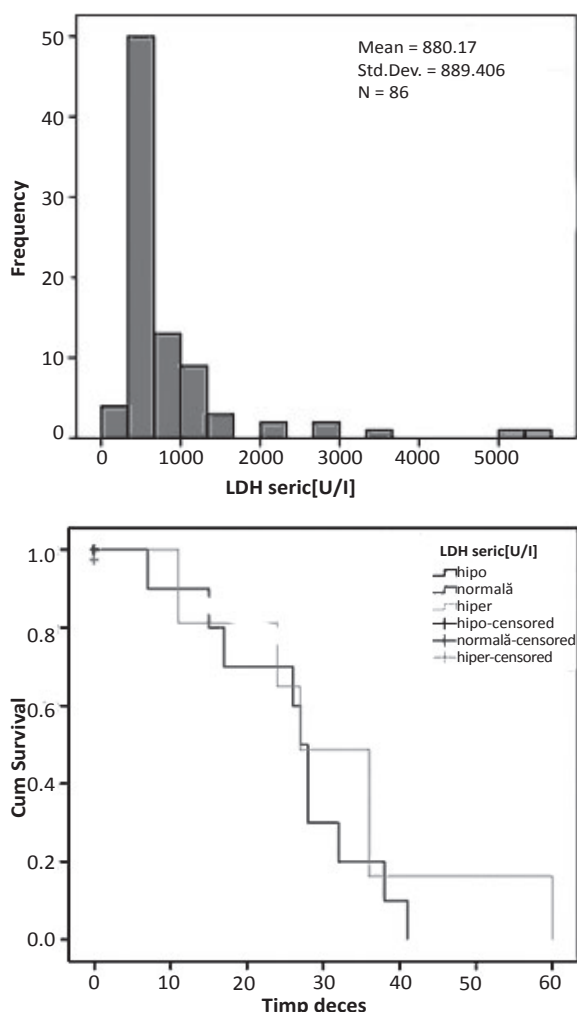


FIGURA 11. LDH: majoritatea pacienților au prezentat valori mari ale LDH (a), cu impact nefavorabil asupra supraviețuirii (b)

Parametrii imunofenotipici

Toate cazurile de DLBCL au fost CD20 pozitive. Subtipul centrofolicular/activat al DLBCL a fost stabilit utilizând algoritmul Hans (4) prin intermediul a trei markeri: CD10, BCl6 și MUM-1. 35% dintre cazurile studiate au fost încadrate ca și DLBCL cu origine centrofoliculară. Fenotipul de tip centrofolicular s-a asociat cu stadiu limitat (I/II) de boală la diagnostic (exceptând 5 cazuri dezvoltate pe limfoame B foliculare, diagnosticate în stadiu avansat III/IV) și cu răspuns mai bun la tratament (mediana supraviețuirii a fost atinsă după 86 luni, comparativ cu 48 de luni în cazurile de DLBCL de tip activat) (Fig. 12 a, b și c).

Dintre factorii de proliferare ne-am axat pe studiul expresiei factorului nuclear de proliferare celulară Ki67. Valoarea Ki67 a variat între 40 și 90% dintre celulele tumorale. S-au conturat două grupuri de DLBCL: grupul în care expresia Ki67 a fost prezentă în peste 70% dintre celulele tumorale (65% dintre cazurile studiate) și grupul cu valoarea Ki67 < 70% (35% dintre cazurile stu-

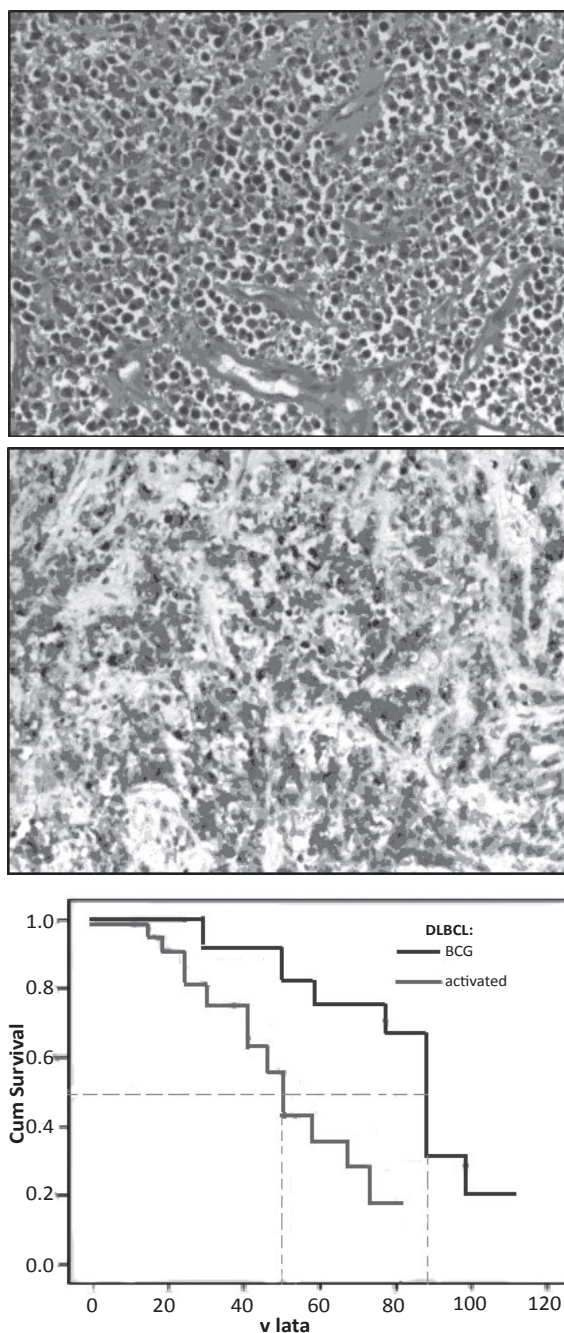


FIGURA 12. DLBCL cu origine centrofoliculară au prezentat morfologie centroblastică (a – HE, ob 10x), pozitivare pentru CD10 (b – colorație IHC pentru CD10, ob 10x) și cu răspuns mai bun la tratament (c)

diate). Valorile Ki67 > 70% s-au corelat statistic (p = 0,05) cu valori mari ale LDH seric, factor de prognostic nefavorabil (Fig. 13 a, b și c).

Abordarea terapeutică

Pacienții au fost tratați cu polichimioterapie (cure de tip CHOP) asociind, la două treimi dintre ei, anticorpi monoclonali (R-CHOP). Asocierea anticorpilor monoclonali la PCT a îmbunătățit semnificativ statistic (p = 0,01) obținerea RC. PCT de salvare – de tip high-doses a fost opțiunea terapeutică pentru 24 dintre pacienți cu boală

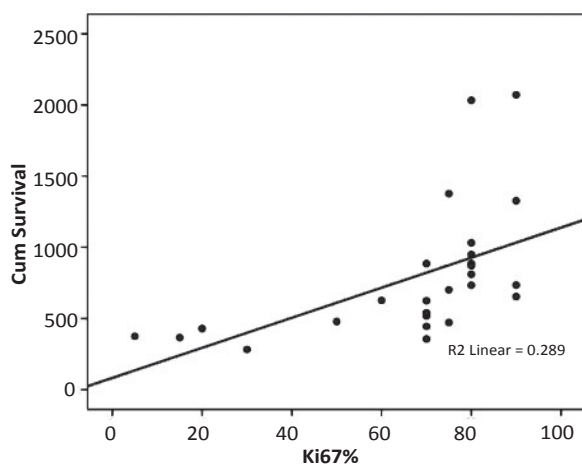
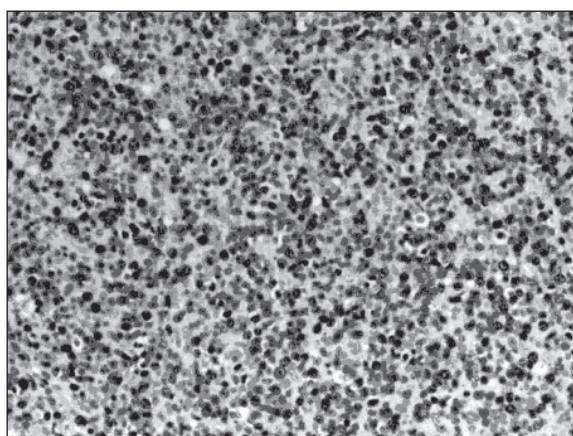
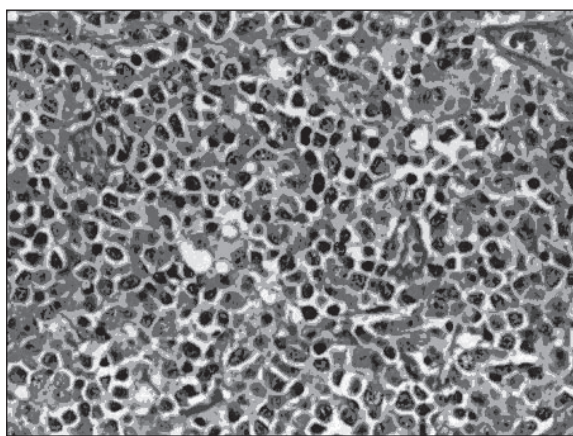


FIGURA 13. DLBCL (a, HE, ob 20x) cu indice de proliferare Ki67 peste 70% (colorație IHC pentru Ki67, ob 10x) s-a asociat cu valori mari ale LDH seric (c)

progresivă, boală rezistentă la tratamentul inițial sau aflați în recădere precoce. **Radioterapie:** 17 pacienți au primit radioterapie, pe masele tumorale reziduale (mai ales mediastinale) în completare, la sfârșitul curelor de polichimioterapie. **Tratamentul chirurgical:** a fost o opțiune terapeutică (dar și în scop diagnostic), înainte începerii tratamentului citostatic, la 23 de pacienți cu localizări extraganglionare ale DLBCL (gastric, splenic, amigdalian etc.).

Pe parcursul studiului, 25 dintre pacienți au fost pierduți din evidență. Pentru restul de 73 de pacienți, remisiunea la sfârșitul curelor de chimioterapie CHOP/R-CHOP a fost înregistrată la 72,5% dintre pacienți (26 fiind considerați în remisiune totală și 45 în remisiune parțială).

DISCUȚII

DLBCL reprezintă cel mai frecvent grup de LNH, majoritatea studiilor dând un procent care depășește 30% din totalul LNH (153,154) și peste 80% dintre LNH agresiv (9). Diagnosticat la toate vârstele, DLBCL reprezintă o importantă problemă de sănătate, atât prin morbiditate/mortalitate, cât și prin costurile mari necesare pentru diagnostic și tratament. Vârsta medie la diagnostic este de aproximativ 70 de ani și prezintă o frecvență puțin mai mare la bărbați decât la femei.

Prezentul studiu include 98 de pacienți diagnosticați cu DLBCL și tratați în Clinica de Hematologie a Spitalului Clinic Colțea, București. Două treimi dintre pacienți provin din mediul urban (61,2%), cu o predominanță a sexului masculin (M = 63,4%; F = 36,6%), cu un raport M/F = 2/1. Vârsta mediană a fost 61,5 ani, jumătate dintre subiecți având vârste cuprinse între 48,75 și 71 de ani.

Trei sferturi dintre pacienții din lotul studiat au fost diagnosticați în stadiu clinic avansat de boală (III/IV), majoritatea asociind simptome B (Fig. 7). Mediana supraviețuirii a fost atinsă în cazurile diagnosticate în stadii avansate mai devreme (54 luni) decât în cazurile diagnosticate în stadii incipiente (82 luni). Prezența simptomelor B (trspirații profuse) s-a corelat ($p=0,058$) cu recăderea bolii și la limita semnificației ($p=0,60$) cu boala rezistentă (BR). Stadiul clinic avansat este citat ca și un factor de prognostic nefavorabil inclusiv după introducerea Rituximab la curele de tip CHOP (10).

Comparativ cu pacienții cu tumori solide, cei cu DLBCL, prezintă o incidență crescută a infecției cu VHB (15,5%, $P=0,001$) (11). Un studiu publicat în 2011 a evidențiat asocierea dintre LNH-B agresive și infecțiile cu VHB și VHC în România, zona endemic pentru aceste infecții virale (12). Pacienții cu DLBCL asociate cu VHC prezintă genotipul 1 viral, spre deosebire de pacienții cu LNH-B indolente la care predomină genotipul 2 viral (13). Pe lotul studiat, 15,3% dintre pacienții din lotul de studiu au asociat la diagnostic infecții virale, majoritatea de tip hepatitic (VHC – 46,7%; VHB – 33,3%). Aceste date sugerează rolul virusurilor hepatitice în limfomogeneză.

DLBCL reprezintă cel mai frecvent tip de LNH în unele localizări extraganglionare (sfera ORL, stomac, sistem nervos central, testicul etc.). Clasificarea OMS separă o serie de DLBCL primitiv extraganglionare, cu o incidență scăzută (DLBCL primitiv al sistemului nervos central, DLBCL primitiv al piciorului de tip „leg”, DLBCL intravascular, la care se adaugă LyG, DLBCL primitiv efuzional, DLBCL asociat cu inflamație cronică, DLBCL plasmablastic, care au preponderent localizare extraganglionară (2,3).

Determinarea medulară a reprezentat cea mai frecventă determinare extraganglionară pe lotul studiat (14,3%). Infiltrarea măduvei osoase este raportată în aproximativ 20-30% dintre cazuri (cu o creștere a incidenței în cazurile cu imunofenotiparea biopsiei osteo-medulare la stadializare (14). Punerea în evidență a celulelor tumorale în sângele periferic este însă rarisimă, asociată cu determinarea medulară (100% dintre cazuri), splenică (62%), pleuro-pulmonară (41%), hepatică (21%) sau osoasă (17%) (15).

La pacienții incluși în studiu, anemia severă a reprezentat un factor de prognostic nefavorabil, cu o mediană și o medie a supraviețuirii de 24,00 de luni; însă înregistrarea celei mai reduse medii de supraviețuire în grupul pacienților cu anemie ușoară (19,00 luni) indică valoarea redusă, ca și factor prognostic, a gradului de anemie și intervenția altor factori prognostici. Pe lotul studiat, LDH a prezentat o valoare medie ridicată (880,7 UI/l), depășind cu mult mediana de 591 UI/l; LDH mare a reprezentat un factor de prognostic nefavorabil, semnificativ statistic ($p = 0,010$). Anemia și valorile mari ale LDH sunt citate ca fiind asociate cu răspuns redus la curele de salvare la pacienții cu DLBCL rezistente la tratament sau la recădere (10,16).

Ki67 (factor nuclear de proliferare celulară) a variat între 40 și 90% dintre celulele tumorale. Valorile Ki67 > 70% s-au corelat statistic ($p = 0,05$) cu valori mari ale LDH seric, factor de prognostic nefavorabil. Unii autori consideră un indice mare de proliferare ca fiind asociat cu un prognostic nefavorabil (17).

Profilul genic (GEP) distinge două grupuri de DLBCL: cu profil genic de tip centru germinativ-like (GCB) și de tip activat (non-GCB). Costurile ridicate nu au permis introducerea GEP ca și metodă curentă în diagnosticul DLBCL. O serie de algoritmi a încercat să înlocuiască GEP utilizând marker imunohistochimici. Primul care s-a impus a fost algoritmul Hans (4). Acesta este

relativ simplu (utilizează doar trei markeri IHC: CD10, BCL6 și MUM-1/IFR4), cu o concordanță de aprox 80% cu rezultatele obținute în urma studiului GEP (4). În 2009, Choi și colab (5), utilizând doi markeri adiționali (GCET1 și FOXP1) propune un nou algoritm, de data aceasta cu o concordanță de 93% cu rezultatele GEP. Pe lotul studiat, subtipul GCB/non-GCB al DLBCL a fost stabilit utilizând algoritmul Hans (4). 35% dintre cazurile studiate au fost încadrate ca și DLBCL cu origine centrofoliculară. Fenotipul GCB s-a asociat cu stadiu limitat (I/II) de boală la diagnostic și cu răspuns mai bun la tratament (mediana supraviețuirii a fost atinsă după 86 luni, comparativ cu 48 de luni în cazurile de DLBCL de tip non-GCB). Alte studii au arătat, de asemenea, că pacienții cu DLBCL de tip GCB au un prognostic mai bun și după introducerea Rituximab (18, 19).

Un trial de faza III al National Cancer Institute (19) cu DA-EPOCH-R (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina și rituximab) în doze ajustate la pacienți cu DLBCL la diagnostic, a arătat, la 62 de săptămâni, pentru pacienții din grupa GCB o supraviețuire fără evenimente (EFS) de 94%, iar pentru grupul non-GCB de 58% ($P = 0,008$).

Asocierea anticorpilor monoclonali la PCT a îmbunătățit semnificativ statistic ($p = 0,01$) obținerea RC pe lotul studiat, aspect evidențiat și de alți autori (10). Tratamentul de tip R-CHOP a fost raportat ca fiind asociat cu o creștere semnificativă a supraviețuirii globale la 5 ani (62% față de 54% pentru curele de tip CHOP, $P = 0,0004$), inclusiv pentru pacienții ≥ 80 de ani (20).

CONCLUZII

DLBCL, cel mai frecvent grup de LNH, rămâne o categorie heterogenă sub aspect morfologic, imunofenotipic, molecular și clinico-evolutiv, cercetările fiind axate în principal în două direcții:

- identificarea de factori cu impact prognostic în vederea depistării la diagnostic a pacienților cu risc mare de evoluție nefavorabilă la tratamentele uzuale pentru abordarea de soluții terapeutice alternative;
- identificarea de noi ținte moleculare pentru sinteza de medicamente direcționate în special împotriva proteinelor genelor implicate în limfomogeneză.

BIBLIOGRAFIE

1. Hartmann E.M., Ott G., and Rosenwald A. Molecular biology and genetics of lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22; 807-823
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. WHO Classification: pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008:233-281
3. Dong H.Y. Aggressive B-cell lymphomas: diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma, chapter 17:304 from Jones D' Neoplastic Haematopathology, Experimental and clinical approaches, Springer, Humana Press 2010
4. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103:275-282
5. Choi W.W., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Piris M.A., Banham A.H., Delabie J., et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5494-5502
6. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., Banks P.M., Chan J.K., Cleary M.L., Delsol G., De Wolf-Peters C., Falini B., Gatter K.C. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-1392
7. Feugier P., Van Hoof A., Sebban C., Solal-Celigny P., Bouabdallah R., Ferme C., et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117-4126
8. Ayala E. Haematopoietic cell transplantation for B-cell lymphoma: an update. *Cancer Control* 2012; 19:175-186
9. Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M., Fitzgerald C., Gill K., Hoskins P. et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109:1857-1861
10. Ngo L., Hee S.W., Lim L.C., Tao M., Quek R., Yap S.P., et al. Prognostic factors in patients with diffuse large B-cell lymphoma: before and after the introduction of rituximab. *Leuk Lymphoma* 2008; 49:462-469
11. Chen M.H., Hsiao L.T., Chiou T.J., Liu J.H., Gau J.P., Teng H.W., et al. High prevalence of occult hepatitis B virus infection in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2008; 87:475-480
12. Vlădăreanu A.M., Ciufu C., Neagu A.M., Onisai M., Bumbea H., Vintilescu A.M. et al. The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders – preliminary results. *J Med Life* 2010; 3:320-329
13. Pellicelli A.M., Marignani M., Zoli V., Romano M., Morrone A., Nosotti L. et al. Hepatitis C virus-related subtypes in nonHodgkin's lymphoma. *World J Hepatol* 2011; 3:278-284
14. Talaulikar D., Dahlstrom J.E., Shadbolt B., McNiven M., Broomfield A., and Pidcock M. Occult bone marrow involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma: result of a pilot study. *Pathology* 2007; 39:580-585
15. Muringampurath-John D., Jaye D.L., Flowers C.R., Saxe D., Chen Z., Lechowicz M.J., et al. Characteristics and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma presenting in leukemic phase. *Br J Haematol* 2012; 158:608-614
16. Suzuki K., Terui Y., Nishimura N., Mishima Y., Sakajiri S., Yokoyama M. et al. Prognostic value of C-reactive protein, lactase dehydrogenase and anemia in recurrent or refractory aggressive lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43:37-44
17. Salles G., de Jong D., Xie W., Rosenwald A., Chhanabhai M., Gaulard P., et al. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood* 2011;117:7070-7078
18. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C., Connors J.M., Campo E., Fisher R.I., et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:1937-1947
19. Wilson W.H., Jung S.H., Porcu P., Hurd D., Johnson J., Martin S.E., et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica* 2012;95:758-765
20. Lee L., Crump M., Khor S., Hoch J.S., Luo J., Bremner K. et al. Impact of Rituximab on treatment outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population based analysis. *Br J Haematol* 2012; 158:481-488.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro